Aus dem Institut für Rechtsmedizin
Direktor: Professor Dr. med. W. Schwerd

GEFÄSSLEUKOCYTOSE IN PARENCHYMATÖSEN ORGANEN

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Gudrun Mietens
aus Tübingen

Würzburg 1970

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
Direktor: Professor Dr. med. W. Schwerd

GEFÄSSLEUKOCYTOSE IN PARENCHYMATÖSEN ORGANEN

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Gudrun Mietens
aus Tübingen

Würzburg 1970

Referent: Professor Dr. med. W. S c h w e r d

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der Promotion:

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. LITERARISCHER TEIL.	1
I. Leukocytose und vitale Reaktion	1
II. Physiologie und Pathologie der Leukocyten	2
1. Funktion der Leukocyten	2
2. Normalwerte der Leukocyten	5
3. Vermehrung der Leukocyten unter pathologischen Bedingungen	7
4. Experimentell erzeugte Leukocytose	8
5. Regulation der Leukocytenbildung und Verteilung	9
B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN.	14
I. Fragestellung	14
II. Material und Methodik	14
III. Ergebnisse	22
1. Das quantitative Verhalten der Leukocyten in verschiedenen Organen in Abhängigkeit von der Überlebenszeit	
a.) Leber	22
b.) Lunge	23
c.) Niere	23
d.) Leukocytose in Leber, Lunge und Niere beim plötzlichen Tod im Kindesalter	25
e.) Vergleich der Leukocytenzahl in Leber und Herzmuskel	27
f.) Einfluß besonderer Faktoren auf die Leukocytose	28
C. DISKUSSION.	29
D. ZUSAMMENFASSUNG.	33
E. LITERATURVERZEICHNIS.	I - X

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543520_0076

A.
LITERARISCHER TEIL.

I. Leukocytose und vitale Reaktion.

In der Gerichtsmedizin ist es häufig von besonderem Interesse zu wissen, ob ein Trauma unmittelbar und sofort den Tod herbeigeführt hat, oder ob das den Tod verursachende Ereignis noch eine gewisse Zeit überlebt wurde. Ist die Zeitspanne zwischen Trauma und Todeseintritt groß genug, so können gewisse, an die Aufrechterhaltung von Atmung und Kreislauf gebundene Funktionen, sogenannte vitale Reaktionen, noch ablaufen. Der Nachweis einer vitalen Reaktion läßt also den Schluß zu, daß z.B. ein Unfall nicht unmittelbar zum Tod geführt hat, sondern noch eine gewisse Zeit überlebt wurde.
Eine wesentliche Reaktion des menschlichen Körpers ist seine Fähigkeit, die Quantität und Qualität der zirkulierenden Leukocyten innerhalb kurzer Zeit einer veränderten Reaktionslage anzupassen. Es ist naheliegend, aus dem Ausmaß und der Art solcher Veränderungen Rückschlüsse auf die Überlebenszeit zu ziehen.
Nach RAEKALLIO (74) gelten als vitale Reaktionen reine Kreislaufreaktionen wie Blutung, Anämie und Embolie, ebenso zusammengesetzte Kreislaufreaktionen wie Resorption und Entzündung; weiterhin ist die Respiration eine vitale Reaktion und kann an Befunden einer Aspiration, eines Lungenödems oder eines akuten Emphysems erkannt werden. Auch an das Funktionieren des Verdauungstraktes gebundene Fähigkeiten, wie z.B. das Verschlucken eines Fremdkörpers, geben einen Hinweis auf eine vitale Reaktion.
Als lokale vitale Reaktion ist insbesondere das Verhalten der Leukocyten in Wunden bzw. in lokal geschädigten Geweben wichtig. WALCHER (1o2, 1o3) betrachtete die leukocytäre Reaktion als Hinweis für das Alter von Verletzungen. Er führte 193o die ersten systematischen Untersuchungen durch und kam im Wesentlichen zu folgendem Ergebnis: treten Verletzung und Tod zur gleichen Zeit ein, so zeigt sich an der Wunde keine Reaktion. Wird die Verletzung etwa 15 Min. überlebt, so findet man oft Gefässerweiterung

und Stase, auch lokale Anhäufung und beginnende Emigration der Leukocyten. Wird die Verletzung länger überlebt, so nimmt die Emigration der Leukocyten und ihre Ansammlung im umgebenden Gewebe weiter zu. Nach 4 Std. kann man bereits eine dichte Infiltration der Umgebung feststellen.
Bei diesen Untersuchungen war nur das Verhalten der Leukocyten am Ort der Schädigung selbst als lokale vitale Reaktion wichtig. Eine generelle Häufung von Leukocyten in den Gefässen innerer Organe bei Ereignissen, die nicht sofort den Tod herbeiführten, wurde zwar öfters beschrieben, aber nicht weiter beachtet. (9, 32, 35, 65, 87). Erst SCHULZ (90) wies darauf hin, daß eine rein intravasale Leukocytose im Herzmuskel bei einigen Todesarten mit gut überschaubarem Todesablauf als Zeichen einer allgemeinen vitalen Reaktion des Körpers anzusehen ist. Er konnte zeigen, daß bei Todesarten wie Schädel-Hirn-Verletzung, Verbluten oder protrahiertem Ersticken bereits nach Überlebenszeiten von 3o-4o Min. eine Gefäßleukocytose auftrat.
Dieses Ergebnis gibt Veranlassung, die Verhältnisse auch in anderen Organen wie Leber, Lunge und Niere näher zu untersuchen. Bevor wir auf diese Untersuchungen eingehen, erscheint es angebracht, sich die wichtigsten Faktoren über Funktion, Normalwerte, Vermehrung, Regulation und Verteilung der Leukocyten zu veranschaulichen.

II. Physiologie und Pathologie der Leukocyten.

1. Funktion der Leukocyten.

Die Funktion der Leukocyten ist vielfältig und komplex. Unsere Kenntnisse hierüber beruhen vor allem auf Untersuchungen des peripheren Blutes.
Alle Formen der Leukocyten nehmen an der Abwehr des Organismus gegen ihn bedrohende Noxen teil. SCHILLING stellte über die quantitativen Leukocytenveränderungen bei Abwehrreaktionen eine sogenannte biologische Leukocytenkurve auf. (24). Sie gliedert sich in eine neutrophile Kampfphase, eine monocytäre Überwindungsphase und eine lymphocytäre Heilphase. Dieser mehr oder minder gesetzmäßige Ablauf gilt bei weitem nicht nur für entzündliche

Vorgänge, sondern kann sowohl durch physiologische als auch durch pathologische Reize in Gang gesetzt werden. Diese Leukocytenverschiebungen im peripheren Blut können nach HOFF (45) als quantitativ faßbarer Gradmesser des Ablaufs vegetativer Funktionen, wie hier der Abwehrfunktion, gedeutet werden.

Den Veränderungen der Leukocyten im peripheren Blut stehen jene gegenüber, die sich am Ort der Schädigung selbst feststellen lassen. Jeder lokale Gewebsreiz führt zum histologischen Bild der Entzündung.

Das entzündungsauslösende Agens schädigt primär die lebende Zelle, dadurch werden Stoffe frei, die zunächst an den kleinen Gefäßen und Kapillaren angreifen (63). Die Permeabilität der Gefäßwand nimmt zu und es gelangt ein eiweißreiches Exsudat ins Gewebe. Durch Erweiterung der Kapillaren kommt es zur Stromverlangsamung und in venösen Kapillarschenkel zu Praestase und Stase. Die Leukocyten gelangen in den Randstrom, lagern sich der Wand an und wandern durch die zwischen den Endothelzellen gelegenen Spalten ins Interstitium, und, angelockt von dem sogenannten Leukotaxin, weiter zum Ort der Schädigung. Hier entfalten sie durch Phagocytose und fermentativen Abbau ihre Wirksamkeit.
Seit der klassischen Beschreibung von COHNHEIM (22) bestanden erhebliche Meinungsverschiedenheiten darüber, welche Bedeutung den Strömungsverhältnissen, den Leukocyten selbst und der Gefäßwand bei diesem Vorgang zukommt. Die ausgedehnten Untersuchungen von CLARK 1935 (2o), die von anderen Autoren bestätigt wurden, zeigten, daß die wichtigste Bedingung für die Leukocytenauswanderung in einer Schädigung der Gefäßwand liegt. Hierbei wird die Innenfläche der Gefäße klebriger, weicher in der Konsistenz, und dies ist die Ursache der Anreicherung der Leukocyten im Plasma-Randstrom und ihres Haftenbleibens am Endothelrohr, im anglo-amerikanischen Schrifttum als "sticking" bezeichnet.

Um die Erfassung des dynamischen Ablaufs der Entzündung hat sich besonders HOFF (46) bemüht. Er konnte die erstmals von BORELL 1893 (17) und DURHAM 1897 (25) beobachtete Sequenz der Emigration der Entzündungszellen bestätigen. Und zwar wandern zuerst die Neutrophilen aus, diesen folgen die Monocyten und schließlich, mit Abklingen der akuten Entzündungserscheinungen tauchen

die Lymphocyten auf. MENKIN (63) sieht die Ursache dieser Sequenz in der Änderung des pH-Wertes im Gewebe.
Die neutrophilen Granulocyten können die Gefäßwand am leichtesten und schnellsten passieren (21,51). Die Angaben über die dazu benötigte Zeit sind uneinheitlich: am Kaninchenohr sind es 3-9 Min. (21), am Kaninchenmesenterium 5-3o Min. (94) und am Froschmesenterium 26-6o Min. (1o4). Neben der Emigration der Leukocyten wurden in den Kapillaren des Entzündungsgebietes Aggregationen von Leukocyten, sogenannte Leukocytenthromben beobachtet. So sahen ESSEX und GRANA (27) 6o-9o sec nach Injektion von parasitären Toxinen ein ausgedehntes Haftenbleiben zahlreicher Leukocyten an der Gefäßwand und aneinander. Ähnliche Beobachtungen machten HUMES und AKERS 1952 (50). Das Phänomen war in beiden Fällen reversibel. Die Ursache wird in einer primären Veränderung der Leukocyten, und zwar in einem Klebrigwerden der Leukocyten selbst, gesehen (54).
Die einzelnen Formen der Leukocyten übernehmen bei den Abwehrmaßnahmen verschiedene Teilfunktionen.
So sind die wichtigsten Fähigkeiten der neutrophilen Granulocyten die amöboide Beweglichkeit, die Phagocytose und die fermentative Tätigkeit.
Die H auptleistung der Monocyten besteht in Speicherung und Phagocytose, Beteiligung am Antikörpergeschehen, gerichteter Ortsbewegung sowie vielleicht der Fähigkeit zur Bindegewebsbildung, also Funktionen, die insgesamt der Abwehr dienen (18).
Die Lymphocyten spielen eine wesentliche Rolle beim Aufbau der Rundzellinfiltrate und des spezifischen Granulationsgewebes. Man nimmt an, daß sie Träger von Abwehrstoffen im Rahmen der Allergie vom verzögerten Typ sind.

Neben den Lymphocyten sind auch die eosinophilen Granulocyten Zellen der Heilphase (55), (49). Die Phagocytosefähigkeit der Eosinophilen ist umstritten (42). Eine wichtige Rolle spielen sie bei allergischen Erkrankungen, aber nicht jede Eosinophilie ist allergischer Genese.
Die basophilen Granulocyten sind Träger von Heparin (6,12,62,67,85), Histamin (26,37,98) und Hyaluronsäure (13). Die biologische Bedeutung der Basophilen kann man sich aus den mannigfachen bekannten Wirkungen dieser Stoffe ableiten.

2. Die Normalwerte der Leukocyten.

Der normale Leukocytenwert wird mit 3500-10000 Zellen pro cmm angegeben. Üblicherweise wird Kapillarblut aus Ohrläppchen oder Fingerbeere entnommen. Nach GLASER und BUSCHMANN (32) finden sich im Kapillarblut durchschnittlich 2000 Leukocyten mehr als im Venenblut. Bei wiederholten Zählungen an verschiedenen Tagen fanden sich in den Kapillaren in 70% der Fälle, im Venenblut nur in 25% der Fälle Leukocytenschwankungen. HAHN (38) sah bei gleichzeitiger Entnahme aus Ohr und Fingerbeere häufig unterschiedliche Leukocytenzahlen, HESS (43) fand dagegen übereinstimmende Werte.
Von der Gesamtzahl der Leukocyten sind beim Erwachsenen 4o-75% Neutrophile, 2o-5o% Lymphocyten, 2-1o% Monocyten, 1-6% Eosinophile und 1% Basophile. Wie man aus den angegebenen Zahlen ersieht, weist das Verhältnis Neutrophile: Lymphocyten eine große Variationsbreite auf. Ein Absinken der Neutrophilen hat ein gleichzeitiges Ansteigen der Lymphocyten zur Folge und umgekehrt (3o, 1oo). Die Ursache dieser Verschiebung wird in der nervalen Regulation gesehen, auf die wir wpäter ausführlicher eingehen wollen.

Der Leukocytennormalwert zeigt bei beiden Geschlechtern keine wesentlichen Unterschiede. Bei der Frau liegen die Werte durchschnittlich etwas niedriger als beim Mann (97).
Bei Angehörigen verschiedener Rassen fand man deutliche Unterschiede der Leukocytenzahl. So wurde bei Negern im Missisippigebiet eine Leukopenie mit besonderer Verminderung der Granulocyten festgestellt (31). Bei der schwarzen Bevölkerung von Dakar fand LINHARD (61) eine starke Lymphocytose von 4o,9%, die bei den in Dakar lebenden Weißen nicht gefunden wurde.
Wie wir gesehen haben, wird für die Leukocytenzahl ein grösserer Normbereich angegeben. Viele Faktoren sind für die große physiologische Schwankungsbreite der Leukocyten im peripheren Blut verantwortlich. Die wichtigsten seien im Folgenden genannt.
Rhythmische Tagesschwankungen mit Erhöhung der Leukocytenzahlen am Nachmittag wurden von vielen Autoren beschrieben (81,58,19). Nach VAN OYE (99) sind die Tagesschwankungen im Kapillarblut ausgeprägter als im Venenblut.
Das Lebensalter hat ebenfalls große Bedeutung für die Zahl der

weißen Blutkörperchen. Am 1. und 2. Lebenstag werden Werte bis 22000 und 25000 (57) angegeben. Am 3.-4. Tag sinken die Leukocytenwerte auf 8000-9000 ab, worauf wieder ein Anstieg auf 10000-11000 erfolgt, der dann stetig im Lauf der Jahre abfällt. Zwischen 4 und 7 Jahren liegt der Mittelwert bei 10400, zwischen 8 und 14 Jahren bei 8400 (69). Auch innerhalb der weißen Reihe gibt es altersabhängige Verschiebungen: am 1.-5. Tag überwiegen die Granulocyten. Vom 6.-7. Lebenstag an übersteigt die Lymphocytenzahl die der Granulocyten und bleibt etwa bis zum 5. Lebensjahr höher (68).
Weiterhin hat die Ernährung Einfluß auf die Leukocytenzahl, und zwar ist nicht die Verdauungsarbeit maßgeblich, sondern die Zusammensetzung der Nahrung. Nach fettreicher Mahlzeit ist keine, nach kohlehydratreicher Mahlzeit nur eine kurzdauernde Leukocytose zu beobachten, nach reiner Eiweiß-Mahlzeit eine Leukocytose nach 3-4 Stunden. AHLBORG (2) erzielte an Versuchspersonen 2 Stunden nach Gabe von 5g Aminosäure eine deutliche Leukocytose.

Auch die Muskeltätigkeit wirkt sich auf die Leukocytenzahl aus. Wichtig sind hierbei die Intensität und die Dauer der Tätigkeit. Es wurden allerdings bedeutende individuelle Schwankungen festgestellt. Nach kurzen, heftigen Anstrengungen wurde eine Lymphocytose beobachtet (75), nach längerer Anstrengung eine Granulocytose (78). Da die Zunahme der Leukocyten ziemlich rasch nachzuweisen ist, schnell wieder verschwindet und hauptsächlich auf einer Vermehrung der polymorphkernigen Leukocyten zurückzuführen ist, nimmt BECHER (10) wohl mit Recht an, daß die Leukocytose durch Ausschwemmung der Zellen aus den Depotorganen zustande kommt, was durch die verstärkte Blutzirkulation bei intensiver Muskelanstrengung begünstigt wird.
Bei der Frau sind die Schwankungen der Leukocytenzahl auch durch Menstruationszyklus, Schwangerschaft, Entbindung und Menopause bedingt.
Während der Periode wurde ein abrupter Abfall der Granulocyten festgestellt, bis gegen Ende des Intermenstruums steigt ihre Zahl laufend wieder an. Die Eosinophilen verhalten sich entgegengesetzt.
In der Schwangerschaft tritt eine Vermehrung der Granulocyten, in

den letzten drei Wochen auch der Lymphocyten auf, die sich während der Entbindung erheblich verstärkt (4) und am 4.-5. Tag post partum wieder absinkt. Die Zahl der Eosinophilen nimmt während der Schwangerschaft beträchtlich ab (23), am Ende der Schwangerschaft wird auch ein Absinken der Basophilen angegeben. Die Monocyten sind während der Schwangerschaft erhöht (60). In der Menopause beobachtet man eine relative Lymphocytose, also ein Uberwiegen der Lymphocyten bei normaler Gesamtleukocytenzahl und eine Abnahme der Basophilen (96).
Auch psychische Faktoren beeinflussen die Leukocytenzahl. So wurde bei Examenskandidaten oder Patienten vor der Operation eine Leukocytose nachgewiesen (11). Ebenso rufen schon kurzdauernde Gemütsbewegungen einen Anstieg der Leukocyten hervor.
Zu erwähnen wären noch verschiedene Umweltsfaktoren, die sich auf die Leukocytenzahl auswirken. Intensive Sonnenbestrahlung (UV-Strahlen) (95) oder Aufenthalt in großen Höhen verursachen eine Lymphocytose (92). Sauerstoffmangel in großer Höhe führt zur Vermehrung der Granulocyten. Kälte bewirkt eine Leukopenie mit nachfolgender Leukocytose (105).

3. Vermehrung der Leukocyten unter pathologischen Bedingungen.

Das weiße Blutbild zeigt nicht nur physiologische Schwankungen, sondern ändert sich auch bei den meisten Krankheiten.
Eine Neutrophilie haben wir in der Kampfphase der meisten akuten Infektionskrankheiten (SCHILLING), bei Blutkrankheiten, Stoffwechselanomalien, endokrinen Störungen, Nervenkrankheiten und Reizung des Zentrums für Blutregulation.
Es gibt auch Zustände mit besonderer Erhöhung der Eosinophilenzahl, z.B. parasitäre Erkrankungen, Allergien, einige Blutkrankheiten und die Heilungsphase vieler akuter Infektionskrankheiten, in der auch die Basophilen und vor allem die Lymphocyten erhöht sind.

Außerdem sind die Lymphocyten vermehrt bei einigen Blutkrankheiten, Allergien, Vitaminmangelkrankheiten und endokrinen Störungen.
Die Monocyten sind bei bestimmten Infektionskrankheiten und bei einigen chronischen Krankheiten, wie z.B. bei der Lebercirrhose vermehrt.

4. Die experimentell erzeugte Leukocytose.

Die bei vielen physiologischen und pathologischen Zuständen beobachtete Änderung des weißen Blutbildes läßt sich auch künstlich, durch Verabreichung von Pharmaka, Giften und anderen chemischem Substanzen, oder durch physikalische Methoden, erzeugen. Zu einer Neutrophilie kommt es nach Gabe von fremden Eiweißkörpern, Vakzine, einigen Medikamenten wie Phenacetin, Antipyrin, Phenylhydrazin u.a.m. Nikotinsäure ruft eine Neutrophilie im peripheren Blut hervor (8). Die i.v.-Injektion von Histamin hat am Menschen einen prompten Abfall der Neutrophilen zur Folge (15). Die Wirkung der Hormone, besonders des ACTH und der NNR-Hormone wollen wir bei der Regulation der Leukocyten besprechen.
Eine Reihe von Metallen (Hg, As), Medikamenten (Salvarsan, Streptomycin) und das Gewebshormon Heparin führen zum Anstieg der Eosinophilen.
Eine Basophilie wurde nach Atropin-Gaben beobachtet. Lymphocytosefördernde Stoffe sind z.B. Keuchhustenvakzine oder Quecksilber. Bei den genannten Stoffen soll nur eine vorübergehende Vermehrung der weißen Blutkörperchen erfolgen (79).
Bei Vergiftungen wurden Leukocytosen sowohl im peripheren Blut als auch in den Kapillaren innerer Organe beschrieben.
Folgende Untersucher berichten von Leukocytosen im peripheren Blut: FAZEKAS (28,29) bei tödlichen Vergiftungen mit Phenobarbiturat und mit Alkohol; PETRI (7o) bei Phosgenvergiftung und CO-Vergiftung. Sie deutet die Leukocytenstasen als Folge eines Angriffs des Giftes auf die Gefäßwand mit Herabsetzung der Kontraktionsfähigkeit. Leukocytenanhäufungen in den Kapillaren innerer Organe sind beschrieben worden, z.B. bei Vergiftung mit Ameisensäure (48), mit Kampfer-Cardiazol (52), mit Antabus-Alkohol (53), mit Warfarin (72), mit Zephirol (84), mit Alkohol (29), mit Barbiturat (1) und mit grünblättrigem Schwefelkopf (41).
Im Zusammenhang mit einer Dinitrophenolvergiftung äußern SZIMARI und BAYUS (86), daß es sich bei den vergiftungsbedingten Reaktionen des Blutbildes um Stressreaktionen handelt.
Eine Gefäßleukocytose läßt sich nicht nur durch chemische Substanzen hervorrufen, sondern auch durch physikalische Methoden. So erzielte ALTMANN (3) im Unterdruckexperiment eine Parenchym-

schädigung des Gehirns, bei der er häufig erweiterte Venen und eine Vermehrung der Leukocyten fand.

5. Die Regulation der Leukocytenbildung und- Verteilung.

Die Regulation des Blutbildes erfolgt auf zentralnervösem und humoralem Weg (44). Die Änderungen des Blutbildes werden nicht isoliert vom vegetativen Nervensystem gesteuert, sondern gemeinsam mit anderen vegetativen Konstanten wie Blutzucker, Säure-Basen-Haushalt, hormonale Reaktionslage, Temperatur usw. HOFF (44) spricht auch von einer acidotischen Reaktionslage mit myeloischer Tendenz und von einer alkalischen Reaktionslage mit lymphatischer Tendenz. Andererseits sprechen Versuche von WACHOLDER und BECKMANN (1o1) dafür, daß Reaktionsverschiebungen für sich allein das weiße Blutbild nicht beeinflussen, sondern nur, wenn sie derart plötzlich erfolgen, daß sie einen Reiz für das vegetative Nervensystem bilden. Die Reaktion des weißen Blutbildes beginnt mit einem mehrfachen Hin- und Herschwanken, gefolgt von einem kurzen Anstieg der Lymphocyten. Daran schließt sich eine sympathicotone Phase mit neutrophiler Leukocytose an, sodann eine vagotone Phase mit Eosinophilie und Lymphocytose.

Zahlreiche Untersuchungen ergaben, daß die blutregulierenden Zentren im Zwischenhirn, und zwar im Tuber cinereum, lokalisiert sind. Die von diesen Zentren ausgehenden Impulse gelangen über sympathische und parasympathische Fasern zu Leber und Milz. Hier werden Wirkstoffe gebildet (59), die auf humoralem Weg auf das blutbildende Knochenmark wirken. Diese Wirkstoffe, die sog. Leukopoetine wurden erstmals von MENKIN (64) 1952 genau untersucht und als Polypeptide identifiziert.
Die humoralen Wirkstoffe stehen in enger Beziehung zu den Hormonen der Hypophyse, Nebennieren, Schilddrüsen und Gonaden. Es ist seit langem bekannt, daß Krankheiten des endokrinen Systems Veränderungen der Leukocytenzahl zur Folge haben, daß also Hormone an der Regulierung der Leukocyten teilnehmen. Eine besondere Rolle spielen hierbei Hypophyse und Nebenniere.
Adrenalin, ACTH und Cortison wirken ähnlich und führen zu Neutrophilie mit Linksverschiebung bei Eosinophilen- und Lymphocytensturz im peripheren Blut.

Der Anstieg der Leukocyten erfolgt nach BIÖRK (16) am 1. Tag nach Prednisolongabe und erreicht am 5.-8. Tag das Maximum. STRAUSZ u. Mitarb. (93) beobachteten einen zweigipfligen Anstieg. Der erste Gipfel soll durch Ausschwemmung der Leukocyten aus den Depots erfolgen, der zweite Anstieg mehrere Tage nach Beginn der Behandlung durch vermehrte Neubildung der Leukocyten im Knochenmark. ATHENS (7) ist der Meinung, die steroidinduzierte Leukocytose entstehe nicht durch Neubildung oder Verteilung der Leukocyten, sondern dadurch, daß weniger Leukocyten aus den Gefäßen austreten. JOHN u. Mitarbeiter (55) beobachteten bei der Behandlung von Kindern mit hohen Prednisolongaben eine Eosinopenie und Lymphopenie.
Die Berichte über die Beeinflußung des weißen Blutbildes durch die Schilddrüse und die Keimdrüsen sind uneinheitlich und widerspruchsvoll (39). Die Zufuhr von Schilddrüsengewebe oder Thyroxin führt im Knochenmark zunächst zu einer Hyperplasie und Steigerung der Granulopoese, nach längerer Gabe zur Atrophie des Knochenmarks.

Der Thymus beeinflusst das weiße Blutbild in dem Sinne, daß eine Thymektomie zu einer Lymphopenie führt (76).

Im Zusammenhang mit der nervalen und humoralen Regulation der Leukocyten wollen wir noch das Verhalten bei Stress- Situationen und Schockzuständen wie z.B.: plötzlicher Blutverlust, posttraumatische oder postoperative Zustände, Verbrennungen, Knochenbrüche, Myocardinfarkt, starke seelische Erregung usw. betrachten. Nach v.SELYE (83) gibt es gegenüber solchen unspezifischen übermässigen Belastungen ein gemeinsames Syndrom von eng miteinander verkoppelten Anpassungsreaktionen, das sog. allgemeine Adaptationssyndrom. Es besteht aus zwei Komponenten, dem nervösen und dem hormonalen Abwehrmechanismus. Die endokrine Antwort auf die Belastung ist hauptsächlich durch die Verschiebung der Hypophysen-Vorderlappenhormonproduktion charakterisiert. Diese besteht in einer verminderten Sekretion von STH, TSH und Gonadotropinen und einer vermehrten Produktion von ACTH. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Cortison- Produktion und zu den oben beschriebenen Änderungen des weißen Blutbildes: Neutrophilie, Lymphopenie und Eosinopenie im peripheren Blut.

Wie wir sehen, ist der durch nervale und humorale Faktoren bestimmte Regulationsmechanismus der Leukocyten ein sehr komplexer Vorgang.
Für die Entstehung der Leukocytose im peripheren Blut gibt es grundsätzlich zwei Möglichkeiten: erstens die vermehrte Neubildung und Ausschwemmung aus dem Knochenmark, die myelogene Leukocytose; zweitens die Verschiebung der Leukocyten aus den parenchymatösen Organen ins periphere Blut, die sog. Verteilungsleukocytose (9,32,65,87). Man kann beide Formen dadurch unterscheiden, daß die myelogene Leukocytose mit einer Linksverschiebung einhergeht.

Nach BECHER (9) kommen in den Kapillaren der inneren Organe meist mehr Leukocyten vor als in den grossen Gefäßen. Viele Autoren (34,35,8,14,33) vertreten die Ansicht, daß die Verteilung der Leukocyten in den inneren Organen und der Peripherie quantitativ verschieden ist. Ebenso bestehen zwischen den inneren Organen selbst deutliche Unterschiede im Leukocytengehalt des Kapillarblutes. Zu diesem Ergebnis kamen u.a. GOLDSCHEIDER und JAKOB (33) durch folgende Versuche: sie unterbanden die zuführenden und abführenden Gefäße von inneren Organen und untersuchten anschliessend die Organe mikroskopisch. Sie fanden regelmäßig in der Phase der Leukopenie im peripheren Blut eine Accumulation von weißen Blutzellen in den Kapillaren und Venen der verschiedenen Organe, am meisten in der Lunge. BASSEN (8) ist der Ansicht, daß die Lunge die Funktion eines Leukocytendepots übernehmen kann. BIERMANN und Mitarbeiter (14) fanden nach i.V.-Gabe von Histamin einen prompten Abfall der Leukocytenzahl im Arterienblut, der dadurch zustande kommen soll, daß die Leukocyten in den Lungenkreislauf zurückgeholt werden. Daß die Lunge beim anaphylaktischen Schock ein Depotorgan für Leukocyten ist, wird auch von anderen Autoren berichtet (34).
Neben der Lunge gelten auch Leber und Milz als Speicherorgane für Leukocyten (65).
Allerdings wird der Begriff der Verteilungsleukocytose im Sinne einer streng gesetzmäßigen Blutverteilung zwischen Peripherie und Splanchnikusgebiet heute von vielen Autoren abgelehnt (56,47). Dagegen wird anerkannt, daß Änderungen des Blutbildes oft mit gleichzeitigen vasomotorischen Reaktionen einhergehen (HOFF)(56). Insbesondere können Schockzustände verschiedener Art mit Leuko-

cytenschwankungen verbunden sein. Die Ursachen der Leukocytenschwankungen sind komplexer Natur: die Leukocyten werden auf Grund ihres leichteren spezifischen Gewichtes an die Gefäßwand gedrängt und fließen im Randstrom langsamer. Dadurch kann es leicht zu einer relativen Vermehrung - besonders in den Kapillaren - kommen (8o). Neben der Strömungsgeschwindigkeit spielt auch der Kapillardruck eine Rolle. (8o). Die Entstehung chemotaktisch wirksamer Stoffe infolge regionärer Durchblutungsstörungen sind ebenfalls von Bedeutung. KOMYIO (59) nimmt an, daß beim Schock, bei dem ja in der Peripherie Oligämie und Leukopenie herrschen, unter der Einwirkung blutregulierender Nerven ein Wirkstoff gebildet wird, welcher dafür sorgt, daß das Blut aus der Bauchhöhle wieder in die Peripherie verschoben wird, Dadurch kommt es zur Verteilungsleukocytose beim Schock.

In letzter Zeit wurde besonders intensiv nach morphologisch faßbaren Schockäquivalenten gesucht. SANDRITTER (82) fand beim irreversiblen Schock Störungen der Mikrozirkulation in Form von Erythrocyten - und Thrombocytenaggregaten; diese sind in denjenigen Gebieten besonders ausgeprägt, in denen die Strömungsgeschwindigkeit durch Vasokonstriktion in der Zentralisation am stärksten abnimmt. Der Schweregrad der Mikrozirkulationsstörung nimmt bei den einzelnen Schockformen in folgender Reihe zu: hämorrhagischer Schock - traumatischer Schock - Verbrennungsschock - bakterieller Schock. Gleichzeitig wird bei jedem Schock das Gerinnungs- und fibrinolytische System angestoßen; es kommt zur Bildung der sog. hyalinen Thromben, besonders früh beim traumatischen - und Verbrennungsschock. Beim Endotoxinschock stehen dagegen Hämorrhagien und Gewebsnekrosen im Vordergrund.

REMMELE (77) fand ein weiteres morphologisches Schockäquivalent, das für den Gesichtspunkt unserer Untersuchungen besonders wichtig ist. Er fand bei der Untersuchung von Schocknieren Ansammlungen kernhaltiger Zellen in den erweiterten Markkapillaren. Es handelt sich vor allem um lymphoide Zellen, Plasmazellen, und unreife Blutzellen. Maßgeblich für das Zustandekommen der intravasalen Zellansammlungen ist nach REMMELE der praemortale Kreislaufkollaps.

Von besonderer Bedeutung ist der zeitliche Zusammenhang zwischen Kreislaufkollaps und Auftreten der Blutzellen in den Nierenge-

fäßen. Schon nach halbstündigem Intervall zwischen Kollaps und Eintritt des Todes konnte REMMELE die genannten Zellansammlungen nachweisen.
Diese Befunde decken sich mit den eingangs erwähnten Untersuchungsergebnissen von SCHULZ (90), der nach 3o-4o Min. Überlebenszeit eine Kapillarleukocytose im Herzmuskel beobachtet hat.
Damit sind wir wieder am Ausgangspunkt unserer Betrachtungen angelangt. Faßt man die bisherigen Erkenntnisse und Vorstellungen über die neurovegetative und humorale Regulation der Leukocyten mit ihrer Auswirkung auf Gefäßtonus, Kapillardruck, Blutströmungsgeschwindigkeit usw. zusammen, so kann man erwarten, daß die Verteilung der Leukocyten im Organismus und das Auftreten einer Kapillarleukocytose zumindest bei gut überschaubaren Todesarten Rückschlüsse auf die Kinetik des Todesgeschehens, bzw. auf die Überlebenszeit nach einer Schädigung des Organismus zuläßt.

B.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN.

I. FRAGESTELLUNG.

Mit den vorliegenden Untersuchungen soll versucht werden, einen Zusammenhang zwischen ÜZ und intrakapillärer Leukocytose aufzuzeigen.
Die intravasale Leukocytenvermehrung in inneren Organen kann als systematische vitale Reaktion einen Hinweis darauf geben, ob ein Ereignis sofort zum Tode führte oder längere Zeit überlebt wurde. Dies ist von besonderer Bedeutung, wenn lokale vitale Reaktionen fehlen und man bei der Beurteilung der Überlebenszeit auf systematische vitale Reaktionen angewiesen ist.

II. MATERIAL UND METHODIK.

Insgesamt wurden 190 Fälle untersucht (143 Männer, 47 Frauen). Bei der Auswahl der Fälle richteten wir uns nach der Dauer der Überlebenszeit (ÜZ), d.h. der Zeitspanne zwischen Schädigung und Eintritt des Todes.
In 19 Fällen (1o%) erfolgte der Tod unmittelbar nach dem Trauma; davon starben 11 Patienten an einem Schädel-Hirn-Trauma, 7 durch Stromeinwirkung, und 1 an Luftembolie.
105 Patienten (53,3%) überlebten bis zu 1 Std. Die Todesursachen waren: Ersticken (44 Fälle), Schädel-Hirn-Traumen (24 Fälle), Verbluten (27 Fälle) und andere Ursachen (1o Fälle).
Bei 38 Patienten (2o%) lag die Überlebenszeit zwischen 1 Std. und 48 Std. Es handelte sich in der Mehrzahl der Fälle (27 Patienten) um Schädel-Hirn-Traumen.
Längere Überlebenszeiten lagen bei 8 Patienten (4,2%) vor, die zwischen dem 2. und 8. Tag an den Folgen eines Schädel-Hirn-Traumas verstarben.
Außerdem wurden 20 Fälle von plötzlichem Tod im Kindesalter untersucht. Es handelte sich um Kinder, die ohne erkennbare Krankheitszeichen abends ins Bett gebracht wurden und nach einigen Stunden oder am anderen Morgen tot aufgefunden wurden. Die Über-

lebenszeit war hier bei den meisten Fällen nicht genau zu ermitteln. Sie dürfte zwischen einigen Minuten und wenigen Stunden liegen.

Gewebsproben der Leber, der Lunge und der Niere wurden in Paraffin eingebettet; davon wurden 6 µ dicke Schnittpräparate hergestellt und mit Haematoxylin-Eosin gefärbt.
In den Leberpräparaten wurde eine genaue Auszählung der Leukocyten vorgenommen. Da durch den histologischen Bau der Leber bei allen Schnittpräparaten unabhängig von der Schnittführung ein vergleichbarer Anteil an Sinusoiden getroffen wird, eignete sich dieses Organ besonders gut für eine genauere quantitative Erfassung der Leukocytenzahl.
Die Leukocyten in den Sinusoiden der Leber wurden mit Hilfe eines Zählokulars mit quadratischer Blende (Durchmesser von 250) in 50 gleichgroßen Feldern eines Präparates bei 320-facher Vergrösserung ausgezählt.
Die Schnittpräparate von Lunge und Niere wurden bei verschiedenen Vergrößerungen durchgemustert und die intravasale Leukocytose entsprechend ihrem Ausmaß in verschiedene Grade eingeteilt.
Bei der Mehrzahl der Fälle wurden jeweils alle drei Organe (Leber, Lunge und Niere) beurteilt. Bei 20 Probanden war es nur möglich, ein oder zwei Organe zu untersuchen.

Für die Auswertung wurden entsprechend der Überlebenszeit 3 Gruppen gebildet:

Gruppe 1: sofort tot
Gruppe 2: Überlebenszeit: wenige Min. bis 1 Std.
Gruppe 3: Überlebenszeit: 1 Std. bis 48 Std.

Die Leukocytose wurde entsprechend ihrer Intensität in 4 Grade eingeteilt. In der Leber wurde die Zahl der Leukocyten in 50 Blickfeldern eines Präparates ermittelt

Grad I: Bis 150 Leukos/50 Blickfelder
Grad II: Bis 200 " " "
Grad III: Bis 300 " " "
Grad IV: über 300" " "

In Lunge und Niere wurde die Leukocytose nach ihrem Ausmaß be-

urteilt:

Grad I: keine Leukocytose
Grad II: geringe Leukocytose
Grad III: ausgeprägte Leukocytose
Grad IV : sehr starke Leukocytose.

Beispiele für eine ausgeprägte Gefäßleukocytose (Grad III) in Leber, Lunge und Niere sind in Abb. 1 - 3 dargestellt.

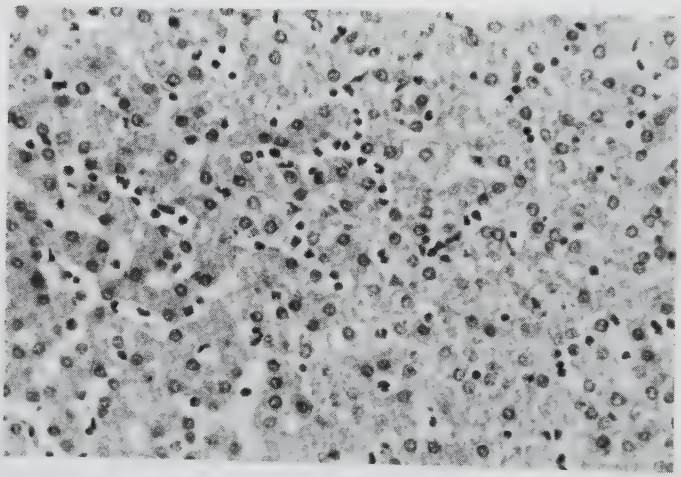

Abb. 1: Leukocytose Grad III in den Sinusoiden der Leber.

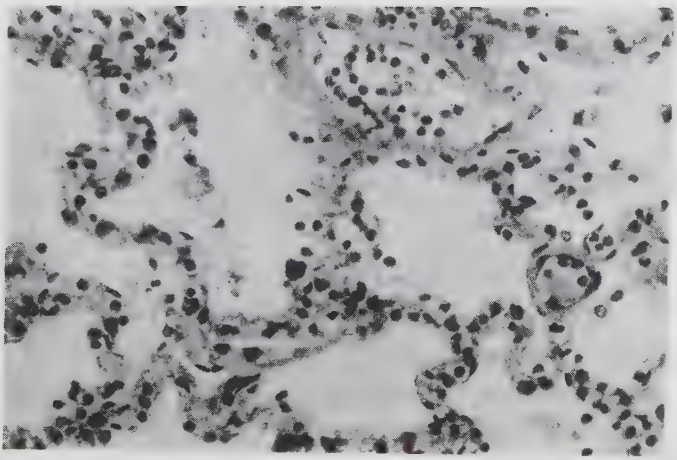

Abb. 2: Ausgeprägte Leukocytose (Grad III) in den Gefäßen der Lunge.

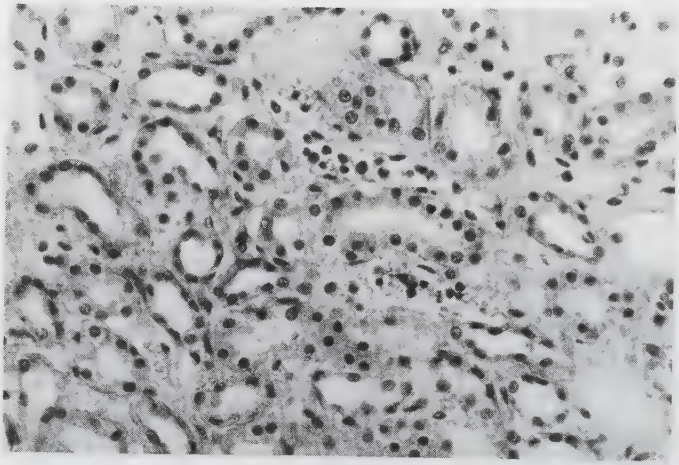

Abb. 3: Ausgeprägte intravaskuläre Leukocytose (Grad III) im Nierenmark.

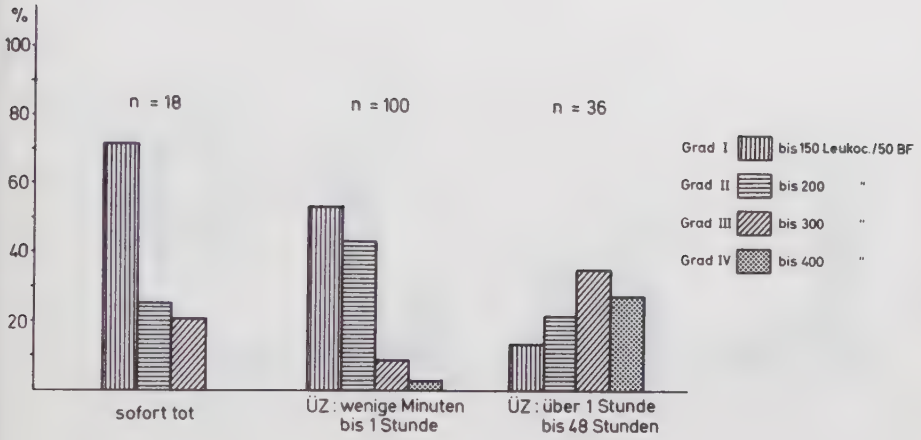

Abb. 4: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Leukocytosegrade in den Sinusoiden der Leber in Abhängigkeit von der Überlebenszeit (154 Fälle). Bei Überlebenszeiten über 1 Std. überwiegen deutlich die stärkeren Grade der Leukocytose.

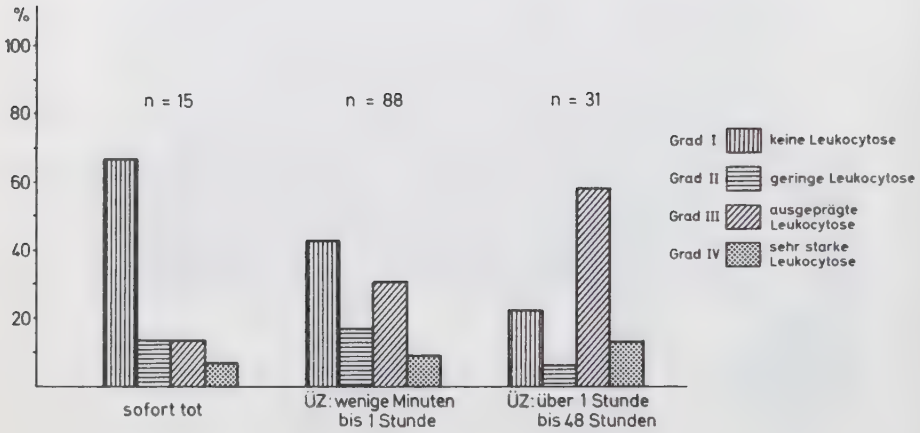

Abb. 5: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Leukocytosegrade in den Kapillaren der Lunge in Abhängigkeit von der Überlebenszeit (134 Fälle). Mit zunehmender Überlebenszeit ist eine Abnahme der Leukocytose vom Grad I und eine Zunahme der Leukocytose vom Grad III deutlich zu beobachten.

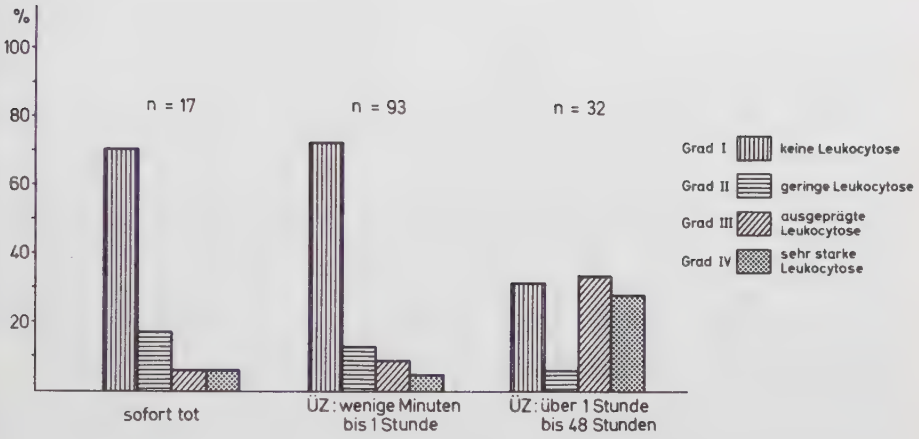

Abb. 6: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Leukocytosegrade in den Kapillaren und kleinen Venen der Niere in Abhängigkeit von der Überlebenszeit (142 Fälle). Es zeigt sich eine deutliche Zunahme der Leukocytosegrade III und IV bei Überlebenszeiten über 1 Std. bis 48 Std.

III. ERGEBNISSE.

1. Das quantitative Verhalten der Leukocyten in verschiedenen Organen in Abhängigkeit von der Überlebenszeit.

a.) Leber.

Die Leukocytenzahl in den Sinusoiden der Leber wurde bei 182 Fällen ermittelt. Die Ergebnisse sind in Abb. 4 dargestellt. In dieser Abbildung wurde das Ergebnis von 2o Fällen von plötzlichem Tod im Kindesalter und von 8 Patienten, die länger als 48 Std. überlebten, nicht berücksichtigt.
Es zeigte sich, daß niedere Leukocytenzahlen bei Fällen mit sofortigem Todeseintritt am häufigsten vorkommen; bei 72,3% dieser Fälle wurden weniger als 15o Leukocyten in 5o Blickfeldern gezählt. Bei Überlebenszeiten bis zu 1 Stdt. waren es 54%, während mit zunehmender Überlebenszeit bis maximal 48 Std. geringe Leukocytenzahlen nur noch bei 13,9% der Fälle zu beobachten waren. Es zeigte sich also eine deutliche Tendenz: mit zunehmender Überlebenszeit nimmt die Leukocytenzahl in den Sinusoiden der Leber zu.
Anders war die Verteilung der Fälle mit nachweisbarer Leukocytenvermehrung: von den sofort verstorbenen Fällen wiesen nur 27,7% eine Leukocytose der Grade II und III auf. Bei Überlebenszeit von wenigen Minuten bis zu 1 Std. fanden sich bereits in etwa der Hälfte der Fälle (46%) eine Leukocytose der Grade II-IV. Wurde das zum Tode führende Ereignis über 1 Std. bis zu 48 Stdt. überlebt, so konnte bei 86% der Fälle eine Leukocytose der Grade II-IV festgestellt werden.
Eine Leukocytose des Grades IV (über 300 Leuko/50 Blickfelder) fanden sich bei den Fällen mit sofortigem Todeseintritt überhaupt nicht, bei Überlebenszeiten bis zu 1 Std. nur in 3% der Fälle. Bei Überlebenszeiten von über 1 Std. bis 48 Std. waren es dagegen 27,8% der Fälle, die den stärksten Grad der Leukocytose aufwiesen.
Ferner wurde noch die Leber von 8 Patienten mit Überlebenszeiten von mehreren Tagen -maximal 8 Tagen- untersucht. Wegen der geringen Patientenzahl ist diese Gruppe in Abb. 1 nicht berücksichtigt. Wir beobachteten je einmal eine Leukocytose der Grade I und II, dagegen viermal eine Leukocytenvermehrung des Grades III und zweimal des Grades IV.

Die Beziehung zwischen Überlebenszeit und Leukocytenzahl in der Leber wurde einer statistischen Analyse unterzogen. Bei der Auswertung von 162 Fällen wurde ein Korrelationskoefizient von 0,2641 errechnet. Damit wurde gezeigt, daß zwischen Überlebenszeit und Leukocytenzahl keine totale Abhängigkeit besteht.

b.) Lunge.

Die Leukocytose in den Alveolarsepten wurde bei 142 Patienten beurteilt. Von diesen starben 15 unmittelbar nach dem Trauma, 88 Patienten überlebten von wenigen Minuten bis zu 1 Std., 31 Patienten von 1 Std. bis zu 48 Std. und 7 Patienten bis zu 8 Tagen. Die Ergebnisse der ersten drei Gruppen sind in Abb. 5 dargestellt.

Bei der Beurteilung der Leukocytose wurden folgende Grade unterschieden: Grad 1= keine Leukocytose, Grad 2= geringe Leukocytose, Grad 3= ausgeprägte Leukocytose, Grad 4= sehr starke Leukocytose (s.Abb. 5).
Mit zunehmender Überlebenszeit fanden wir eine deutliche Abnahme der Fälle, die keine Leukocytenvermehrung aufwiesen: bei sofortigem Todeseintritt waren es 66,6%, bei Überlebenszeiten von wenigen Minuten bis zu 1 Std. wares es 43,2%, und bei Überlebenszeiten von 1 Std. bis 48 Std. waren es nur noch 22,6% der Fälle. Eine ausgesprochen entgegengesetzte Tendenz zeigten die Fälle mit ausgeprägter Leukocytose (Grad III). Mit länger dauernder Überlebenszeit konnten wir eine deutliche Zunahme dieser Fälle feststellen: bei sofortigem Todeseintritt fanden wir eine ausgeprägte Leukocytose nur in 13,3%, bei Überlebenszeiten von wenigen Min. bis zu 1 Std. bereits in 3o,7% und bei längerer Überlebenszeit sogar in 58,0% der Fälle.

c.) Niere.

Die Leukocytose in den Kapillaren und kleinen Venen der Niere wurde bei 142 Patienten beurteilt. Davon starben 17 sofort an den Folgen eines Traumas, 93 Patienten überlebten bis zu 1 Std., und 32 Patienten überlebten 1 Std. bis zu 48 Std. Die Ergebnisse sind in Abb. 6 dargestellt.
Gruppe 1 (sofortiger Todeseintritt) und Gruppe 2(Überlebenszeit von wenigen Min. bis zu 1 Std.) verhielten sich nahezu gleich:

in der Mehrzahl der Fälle (7o,6% bzw. 73,1%) war keine Leukocytenvermehrung nachweisbar. Bei beiden Gruppen fand sich in rund 30% der Fälle eine Leukocytose der Grade 2-4.
Bei der dritten Gruppe (Überlebenszeit von 1 Std. bis 48 Std.) war das Verhältnis genau umgekehrt: 68,8% der Fälle zeigten eine Leukocytenvermehrung der Grade 2-4, bei 31,2% fehlte eine Leukocytose.
Von den 7 Patienten, die bis zu 8 Tagen überlebten, wiesen zwei eine ausgeprägte und fünf eine sehr starke Leukocytose auf.

d.) LEUKOCYTOSE IN LEBER, LUNGE UND NIERE BEIM PLÖTZLICHEN TOD IM KINDESALTER.

In unsere Untersuchungen wurden auch 20 Fälle von plötzlichem Tod im Kindesalter einbezogen. Da die Leukocytenzahl im peripheren Blut bei Kindern wesentlich höher liegt als bei Erwachsenen, wurde diese Gruppe gesondert betrachtet.
Das Alter der Kinder lag zwischen 3 und 19 Monaten. Die meisten Kinder wurden tot im Bett aufgefunden, einige waren bewußtlos und starben kurz danach. 11 Kinder hatten eine pulmonale oder otogene Infektion. Bei 5 Kindern handelte es sich um Tod durch Ersticken. 1 Kind starb durch protrahiertes Ersticken. Bei 3 Kindern konnte nur eine Hyperämie der inneren Organe und zahlreiche punktförmige Blutaustritte an den serösen Häuten, aber keine Ursache für einen Erstickungstod gefunden werden.
Bei den Fällen mit nachgewiesenem Erstickungstod können wir eine kurze Uberlebenszeit annehmen. Obwohl bei 3 dieser 5 Fälle als Nebenbefund einmal eine Otitis media und zweimal peribronchiale Infiltriationen in der Lunge beschrieben wurden, fanden sich bei allen 5 Kindern deutlich niederere Leukocytenzahlen als bei den 11 Kindern, bei denen als Todesursache ein pulmonaler oder otogener Infekt angenommen werden mußte.

Auch hier trifft die Beobachtung zu, daß bei dem schneller eintretenden Tod durch Ersticken die Leukocytenzahl in den Kapillaren geringer ist als bei den Todesursachen mit längerer Überlebenszeit.
Eine Übersicht gibt Tab. 1 :

Todesursache	Fall Nr.	Leukocytenzahlen in Leber	Lunge	Niere	Mittelwerte der Leukocytenzahlen i.d.Leber
Tod durch Ersticken	37/67	125	-	-	
	85/67	142			143
	103/67	124	-	-	
	14/68	166	(+)	-	
	16/68	157	(+)		
Pulmonale Infektion	152/64	287	+	+	
	193/66	330	-	-	
	245/67	18o	-	-	
	23o/67	237	+	+	
	27/68	2o6	++	+	
	13/68	232	(+)	(+)	229
	9/68	38o	+++	+++	
	4/68	141	+	(+)	
Otogene Infektion	72/64	156	++	-	
	10/67	229	++	+	
	60/67	149	-	-	
Todesursache unklar	18/66	313	+	++	
	3/67	24o	(+)	+	265
	34/68	241	+	-	
Protrahiertes Ersticken	55/64	559	++	+	

e.) VERGLEICH DER LEUKOCYTENZAHL IN LEBER UND HERZMUSKEL

Um weitere Hinweise über das Ausmaß der Leukocytose in verschiedenen Organen zu erhalten, wurden einige am gleichen Material von SCHULZ (91) ermittelte Leukocytenzahlen in den Kapillaren des Herzmuskels den Leukocytenzahlen in den Lebersinusoiden gegenübergestellt. Das Ergebnis ist in Tab. 2 dargestellt.
6 Patienten verstarben unmittelbar nach dem Trauma. Bei allen fanden sich sowohl im Herzmuskel als auch in der Leber niedere Leukocytenzahlen.
17 Patienten überlebten bis 1 Std. Bei 2 dieser Fälle bestand zwischen dem Herzmuskel und den in der Leber gefundenen Werten eine deutliche Diskrepanz, während in den übrigen 15 Fällen den mittelgradig vermehrten Leukocyten in der Leber ebenfalls mittelgradig erhöhte Leukocytenzahlen im Herzmuskel entsprechen.
13 Patienten überlebten länger als 1 Std., maximal bis 48 Std. Von dieser Gruppe weisen 1o Fälle sowohl im Herzmuskel als auch in der Leber eine starke Leukocytose auf, während bei 3 Fällen nur in einem der beiden Organe eine starke Leukocytose gefunden wurde.
Die Durchschnittswerte der Leukocyten in den einzelnen Gruppen zeigten sowohl im Herzmuskel als auch in der Leber mit zunehmender Überlebenszeit eine ansteigende Tendenz.

Tab. 2 : Vergleich der Leukocytenzahl in Leber und Herzmuskel.

Überlebenszeit	Anzahl d.Fälle	Fälle mit sich entspr.Leukocytzahl i.Leber u. Herzmuskel	davon Fälle mit erheblich abweichenden Werten in Leber u.Herzmuskel	Mittelwerte d. Leuko. zahl i. d.Leber	Mittelwerte d. Leuko. zahl im Herzmuskel
sofort tot	6	6	0	12o	21
bis 1Std.	17	15	2	172	39
bis 48 Std.	13	1o	3	231	69

f.) EINFLUß BESONDERER FAKTOREN AUF DIE LEUKOCYTOSE

1. Hyperämie.

Es wurde geprüft, ob das Vorliegen einer Hyperämie der untersuchten Organe die Leukocytenzahl beeinflußt.
Eine Korrelation zwischen Hyperämie und Leukocytose war bei der Mehrzahl der Fälle nicht festzustellen. So fanden sich z.B. beim Tod durch Ersticken, der mit starker Hyperämie der inneren Organe einhergeht, oft niedere Leukocytenzahlen. Dagegen fand sich oft eine Leukocytose ohne gleichzeitige Hyperämie der betroffenen Organe, z.B. beim Tod durch protrahiertes Verbluten.

2. Hypostase.

Als weiterer Faktor wurde der Einfluß der Hypostase in dem betreffenden Organ auf die Leukocytenzahl geprüft. Eine Abhängigkeit beider Faktoren voneinander war nicht festzustellen. Die Leukocytenzahlen in den einzelnen Gewebsproben wiesen keine wesentlichen Unterschiede auf.

C.

DISKUSSION.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß eine Beziehung zwischen Überlebenszeit und intrakapillärer Leukocytose in Leber, Lunge und Nieren besteht. Es handelt sich hierbei um rein intravasale Leukocytenansammlungen; im Gegensatz zur Entzündung kommt es nicht zur Emigration der weißen Blutzellen ins Gewebe.

Eine statistisch signifikante Abhängigkeit zwischen den beiden Faktoren ist zwar nicht nachweisbar. Doch waren es nur einzelne Fälle, die durch erhebliche Abweichungen das statistische Gesamtbild beeinflußten (s.Abb. 1-3).
Bei sofortigem Todeseintritt waren in der Mehrzahl der Fälle (ca 70%) in den drei untersuchten Organen, Leber, Lunge und Niere überhaupt keine intravasalen Leukocytenansammlungen nachweisbar. Eine sehr starke Leukocytose (über 300 Leukos/50 Blickfelder) wurde bei sofortigem Todeseintritt in der Leber bei keinem Fall, in Lunge und Niere nur bei einem Fall beobachtet. Es lag hier eine beginnende Bronchopneumonie vor, wodurch die sehr starke Leukocytose zu erklären ist.
Diese sehr starke Leukocytose wurde auch bei Überlebenszeiten bis zu 1 Std. nur selten beobachtet: in der Leber bei 3 Fällen, in der Niere bei 4 Fällen und in der Lunge bei 8 Fällen (Abb.1-3). Der gegenüber Leber und Niere hohe Anteil der Fälle mit Leukocytose vom Grad IV in der Lunge ist darauf zurückzuführen, daß in 5 von 8 Fällen peribronchiale und perivaskuläre leukocytäre Infiltrate gefunden wurden, die im Sinne einer Peribronchitis zu deuten sind und mit der hier untersuchten Beziehung zwischen Gefäßleukocytose und Überlebenszeit nichts zu tun haben.
Wurde das zum Tode führende Ereignis bis zu 1 Std. überlebt, so war in Lunge und Leber bei der Hälfte der Fälle die Leukocytenzahl vermehrt. Dagegen konnte in der Niere bei einem Vergleich von sofortigem Todeseintritt und Überlebenszeit bis zu 1 Std. kein wesentlicher Unterschied gefunden werden.
Bei Überlebenszeiten zwischen 1 Std. und 48 Std. konnte bei der Mehrzahl der Fälle eine intrakapilläre Leukocytose beobachtet

werden, die jedoch in den einzelnen Organen unterschiedlich stark ausgeprägt war. Leber und Lunge ergaben ein einheitlicheres Bild als die Niere. Somit zeigt sich mit zunehmender Überlebenszeit ein Ansteigen der Leukocytenzahl in den Kapillaren der untersuchten Organe. Dies tritt in den graphischen Darstellungen (Abb.1-3) als Häufung der höheren Intensitätsgrade der Leukocytose hervor.

Nach unseren Ergebnissen läßt die intrakapilläre Leukocytenzahl allein im Einzelfall keine exakte Bestimmung der Überlebenszeit zu. Sie gibt aber in Anbetracht der geringen Zahl der aus dem Gesamtbild herausfallenden Befunde, die zum größten Teil durch leichte Formen der Entzündung erklärt werden können, deutliche Hinweise auf die Überlebenszeit nach einer Schädigung. Insbesondere aber kann die intravasale Leukocytose in Verbindung mit anderen morphologischen Befunden, wie z.B. dem Nachweis eines Lungenödems oder einer Lipoidmobilisation in der Nebennierenrinde, wie sie von HEINRICHS, SCHULZ und SCHWERD (40) beschrieben wurde, eine Aussage zur Überlebenszeit ermöglichen.

Besonders aussagekräftig für eine über 1 Std. währende Überlebenszeit erwies sich die Leukocytose, wenn sie in Leber, Lunge, Niere und im Herzmuskel auftrat.

Bei der Beurteilung der intrakapillären Leukocytose müssen pathologische Zustände, die mit einer Erhöhung der Leukocytenzahl einhergehen, wie z.B. Leukosen oder Infektionskrankheiten, ausgeschlossen werden.

Unter dem Gesichtspunkt der postmortalen Schockdiagnostik untersuchte REMMELE (77) die Beziehung zwischen intravasalen Zell-Ansammlungen (i.Z.A.) in den vasa recta der Niere und zeitlichem Abstand zum Schockbeginn.

Er fand, daß bei akut verstorbenen Patienten die schweren Grade der i.Z.A. regelmäßig fehlten. Wir können diese Feststellung bestätigen. REMMELE wertete allerdings nur Fälle mit klinisch nachgewiesenem Schock aus. Es dürfte jedoch auch in unserem Untersuchungsmaterial ein Schock den Todesablauf bestimmt haben, wenn der Tod nicht sofort in Anschluß an die Schädigung eintrat.

Bei den von uns untersuchten Patienten mit sofortigem Todeseintritt fanden wir eine sehr starke Leukocytose in Niere und Lunge nur in einem Fall, der jedoch Zeichen einer geringen Entzündung aufwies, die Leber zeigte dieses Stadium der Leukocytose (Grad IV)

bei keinem der akut verstorbenen Patienten. Auch bei den Verstorbenen, die einen Schockzustand weniger als 4 Std. überlebt hatten, ist nach REMMELE die Zahl der negativen Fälle größer als die Zahl der Fälle mit nachgewiesener i.Z.A. Bei kurzen Überlebenszeiten von wenigen Minuten bis zu 1 Std. kamen wir bei der Untersuchung der Niere auch zu demselben Ergebniss: in 73% der Fälle war keine Leukocytenvermehrung festzustellen. Anders liegen die Verhältnisse in Lunge und Leber: bei etwa der Hälfte der Fälle war schon nach kurzer Überlebenszeit eine intrakapilläre Leukocytose nachweisbar. Wir können daher der Aussage REMMELES, daß die i.Z.A. in der Niere häufiger gefunden werde als in Lunge und Leber, nicht zustimmen. Bei Überlebenszeiten von 1 Std. bis 48 Std. beobachteten wir übereinstimmend mit REMMELE eine zunehmende Verschiebung von geringen zu schweren Graden der Leukocytose in allen drei Organen.

Bei unseren Untersuchungen fanden wir ebenso wie REMMELE in der Niere ein starkes Überwiegen der Lymphocyten gegenüber den polymorphkernigen Leukocyten. Unreife Vorstufen der Granulocyten wurden in der vorliegenden Arbeit nicht gesondert beachtet, zumal wir die Zellen nur bei einer 350-fachen Vergrößerung beurteilten. Jedoch dürfte, soweit wir es an den histologischen Schnitten feststellen konnten, der Anteil der jugendlichen Formen an der Gesamtzahl der intrakapillären Leukocyten sehr gering sein.

Intravasale Leukocytenansammlungen wurden, wie in der Einleitung ausführlich erörtert, unter verschiedenen Bedingungen beobachtet. Für ihre Entstehung und Bedeutung konnte jedoch keine umfassende Erklärung gefunden werden.

Verschiedene Umstände können eine Erweiterung der Kapillaren in parenchymatösen Organen verursachen. Es kommt dadurch zu einer Verlangsamung des Blutstroms; die spezifisch schwereren Erythrocyten bewegen sich im Axialstrom, die leichteren Leukocyten werden in den Randstrom verlagert. Als Folge davon kommt es zur Stase und zum Haften der Leukocyten am Endothelrohr. CLARK (2o) bezeichnete dieses Haften an der Gefäßwand als "sticking" und glaubte, daß dabei die Leukocyten eine aktive Rolle spielen, Die intrakapillären Leukocytenansammlungen sind somit Folge einer Mikrozirkulationsstörung.

Eine Ursache für die Kapillarerweiterung ist die direkte Schä-

digung der Gefäßwand, z.B. bei exogenen Vergiftungen. So schreibt PETRI (7o) im Zusammenhang mit einer Phosgenvergiftung, der Angriff des Giftes an Gefäßnerven oder an der Gefäßwand führe zu einer Herabsetzung der Gefäßkontraktionsfähigkeit und dadurch zu einer Leukocytenstase. Bei der Veronalvergiftung wurden von SCHULBIGER (89) Erweiterungen der kleinen Venen und Kapillaren beobachtet. Auch endogene Toxine können ähnlich wirken. HUMES und AKERS (5o) beobachteten nach Infektion des Goldhamsters mit Trichinella spiralis, daß es zur langsameren Bewegung der Leukocyten in der Peripherie des Blutstromes und zum "sticking" der Leukocyten kam.
Eine andere Möglichkeit ist die Regulation des Gefäßlumens auf zentralnervösem Wege. So diskutiert POPPER (71), daß im Schock durch Drosselung der Lebervene eine Stase in den Sinusoiden und portalen Gefäßen der Leber entstehen könne. In der Rechtsmedizin war bis jetzt vor allem das Verhalten der Leukocyten an Wunden von besonderer Bedeutung. WALCHER (1o3) konnte zeigen, daß aus dem Wundalter Rückschlüsse auf die Überlebenszeit gezogen werden können. WALCHER wies nach, daß etwa 15 Min. nach einer Verletzung oft eine Gefäßerweiterung und eine Leukostase im lokal geschädigten Gewebe auftritt.
Die vorliegenden Untersuchungen weisen darauf hin, daß die Beurteilung des Verhaltens der Leukocyten bei Todesfällen mit unbekannter Überlebenszeit auch auf die parenchymatösen Organe Leber, Lunge, Niere und Herzmuskel ausgedehnt werden kann.

D.

ZUSAMMENFASSUNG.

In der Rechtsmedizin werden zur Bestimmung der Überlebenszeit sogenannte vitale Reaktionen herangezogen.
Als lokale vitale Reaktion ist das Verhalten der Leukocyten an Wunden von besonderem Interesse.
In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob eine generelle Häufung von Leukocyten in den Gefäßen parenchmatöser Organe im Sinne einer systematischen vitalen Reaktion Bedeutung für die Bestimmung der Überlebenszeit hat.
Es wurde geprüft, ob ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten und der Intensität der intravaskulären Leukocytose in Leber, Lunge und Niere und der Überlebenszeit besteht.
Insgesamt wurden 190 Fälle untersucht" davon waren 19 Fälle sofort tot; 105 Patienten überlebten von wenigen Minuten bis zu 1 Std., und 38 Patienten überlebten von 1 Std. bis zu 48 Std.
Bei 8 Patienten lag die Überlebenszeit zwischen 2 und 8 Tagen.
Außerdem wurden 2o Fälle von plötzlichem Tod im Kindesalter untersucht.
In den Sinusoiden der Leber wurden die Leukocyten ausgezählt.
Die intrakapillare Leukocytose in Lunge und Niere wurde ihrer Intensität entsprechend in verschiedene Grade eingeteilt.
Bei sofortigem Todeseintritt war in ca 70% der Fälle in den drei untersuchten Organen Leber, Lunge und Niere eine Gefäßleukocytose überhaupt nicht nachweisbar. Eine sehr starke Leukocytose wurde bei sofortigem Todeseintritt in der Leber in keinem Fall, in Lunge und Niere nur bei einem Fall mit beginnender Pneumonie beobachtet.
Wurde das zum Tode führende Ereigniss bis zu 1 Std. überlebt, so war in Lunge und Leber in der Hälfte der Fälle die Leukocytenzahl vermehrt.
Bei Überlebenszeiten zwischen 1 Std. und 48 Std. überwog das Bild einer intrakapillären Leukocytose. Diese war jedoch in den einzelnen Organen unterschiedlich stark ausgeprägt.
Somit zeigte sich mit zunehmender Überlebenszeit ein Ansteigen der Leukocytenzahl in den Kapillaren von Leber, Lunge und Niere.

Die Ermittlung der intrakapillaren Leukocytenzahl läßt zwar im Einzelfall keine exakte Bestimmung der Überlebenszeit zu, die Gefäßleukocytose vermag jedoch insbesondere in Verbindung mit dem Nachweis anderer vitaler Reaktionen eine Aussage zur Überlebenszeit zu machen. Eine hochgradige Leukocytose in Leber, Lunge und Niere spricht gegen einen auf eine Schädigung unmittelbar folgenden Tod und tritt, wenn keine entzündliche Reaktion das Bild verfälscht, in der überwiegenden Zahl der Fälle erst nach einer Überlebenszeit von über 1 Std. auf.

Herrn Professor Dr.med.W.Schwerd danke ich für die Überlassung des Themas und für sein stets freundliches Interesse am Fortgang der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr.med.E.Schulz für seine Anleitung und liebenswürdige Unterstützung, die mir bei meiner Arbeit eine große Hilfe waren.

Herrn Oberpraeparator A.Reinelt und Fräulein Brendler danke ich für ihre wertvolle technische Hilfe.

LITERATURVERZEICHNIS.

1. ADEBAHR, G.: Die Niere bei Gehirnschäden infolge Barbiturat-Vergiftung und Schädeltrauma. Archiv für Toxikologie 19, 169-195 (1961)

2. AHLBORG, N.G. : Does The Administration Per Os Of Amino-Acid Produce Digestion Leukocytosis In Man ? Skand.Arch.Physiol. 81, 250-257 (1939).

3. ALTMANN, H.W. : Funktionelle und organische Schädigungen der Katze im Unterdruckexperiment. Beitr.path.Anat. 107, 3-116 (1942).

4. ANDREWS, W.C. und R.W. BONSNES : The Leukocytes During Pregnancy. Amer.J.Obst. et. and Gynec. 61, 1129 (1951).

5. ASCKENASY, A. : Que Sait-On Anjourd Hui De La Structure Et Du Role Physiologique Des Eosinophiles ? Le Sang 28, 389-446 (1957).

6. ASTALDI, G., E.G. RONDARELLI und E. BERNADELLI : Recherches Cytochiniques Sur La Moelle Osseuse Et Le Sang D Une Leucémie A Basocytes. Rev.Hemat. 8, 105-118 (1953).

7. ATHENS, J.W., O.P. HAAB, S.O. RAAB, D.R. BOGGS, G.E. CARTWRICHT and M.M. WINTROBE : The Mechanism of Steroid Granulocytosis. J.clin.Invest. 41, 342 (1962).

8. BASSEN, F.A., A.D. ETESS and R.L. ROSENTHAL : Leukopenia following Administration Of Nicotinic Acid. Blood 7, 623-630 (1952).

9. BECHER, E. : Über Unterschiede im Leukocyten- und Erythrocytengehalt des Blutes an verschiedenen Stellen des Gefäßsystems und deren Ursachen und Bedeutung. Med.Klin. 1086-1088 (1920).

10. BECHER, E. : Untersuchungen über das Zustandekommen der Leukocytose nach Muskelanstrengungen. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie, 31, 253-281 (1918/1919).

11. BECKMANN, A. : Veränderungen der Norm des weißen Blutbildes durch psychische Alterationen.
Folia haemat. (Frankfurt) 71, 569-570 (1953).

12. BEHRENS, M. und M. TAUBERT : Der Nachweis von Heparin in den Basophilen Leukocyten.
Klin.Wschr. 30, 76 (1952).

13. BENSLEY, S.H. : Histological Studies Of The Reactions Of Cells And Intercellular Substances Of Loose Connective Tissue To The Spreading Factor Of Testicular Extracts.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 52, 983 (1950).

14. BIERMANN, H.R., K.H. KELLY, N.L. PETRAKIS, F. CORDES, M. FOSTER and E.A. LOSE : The Effect Of Intravenous histamine Administration On The Level Of The White Blood Count In The Peripheral Blood.
Blood 6, 926-935 (1951).

15. BIERMANN, H.R., R.L. BYRON, K.H. KELLY, F. DORDES, L.P. WHITE and A. LITTMANN : The Influence Of Intra-arterial Administration Of Histamine Upon The Circulating Leukocytes Of Man.
Blood 8, 315-323 (1953).

16. BIÖRCK, G., L.E. BÖTTIGER and E. ORINUS : Leukocytosis During Corticosteroid Therapie.
Acta med.scand. 176, 127-128 (1964).

17. BORELL, A. : Tuberculose pulmonaire experimentale. Etude anatomo- pathologique du processus obtenn par injection veinuse.
Ann.Inst.Pasteur 7, 593-627 (1893).

18. BRÜCHER, H. : "Die Monocyten".
in Braunsteiner, H.: Physiologie und Physiopathologie der weißen Blutzellen S. 116
G.Thieme, Stuttgart (1959).

19. BRYAN, W.R., L.L. CHASTAIN and W.E. GARREY : The Leukocyte Count Of Young male Adults Observed after a Period of Rest And During Mild Activity in the Early Morning.
Amer.J.Physiol. 113, 430 (1935).

20. CLARK, E.R. : Observations on Changes in Blood vaskular Endothelium in the Living Animal.
Amer.J.Anat. 57, 385 (1935).

21. CLARK, E.R. and E.O. REX : Observations on Polymorphnuclear Leukocytes in the Living Animal.
Amer.J.Anat. 59, 123 (1936).

22. COHNHEIM, J. : Über Entzündung und Eiterung.
Virchows Arch.path.Anat. 40, 1-79 (1867).

23. DAVIS, M.E. and B.E. HULIT : Changes In Circulating Eosinophiles In Women During The Menstrual Cycle and Reproduction.
J.clin.Endocr. 9, 714 (1949).

24. DITTRICH, H. : "Grundlegende Funktionen der neutrophilen Leukocyten"; in Braunsteiner, H.: Physiologie und Physiopathologie der weißen Blutzellen.
G.Thieme Verlag Stuttgart, S.146 (1959).

25. DURHAM, H.R. : The Mechanism Of Reacting To Peritoneal Infection.
J.Path.Bact. 4, 338-382 (1897).

26. EHRLICH, W.E. : Histamin In Mast Cells.
Science 118, 603 (1953).

27. ESSEX, H.E. and A. GRANA : Behavior Of The Leukocytes Of The Rabbit During Periods Of Transient Leukopenia Variously Induced.
Amer.J.Physiol. 158, 396 (1949).

28. FAZEKAS, Gy. und B. RENGEL: Tödliche Vergiftungen (Selbstmord) mit Mysoline und Phenobarituat.
Archiv für Toxikologie, 18, 213-223 (1960).

29. FAZEKAS, Gy. : Drei tödliche Alkoholvergiftungen; die Rolle endokriner Faktoren bei der Überempfindlichkeit gegenüber Alkohol.
Archiv für Toxikologie, 18, 205-212 (1960).

30. FISCHER, F. : Über zeitliche Verschiedenheiten des normalen weißen Blutbildes.
Praxis 22, (1944).

31. FORBES, W.H., R.E. JOHNSON and F. CONSOLAZIO : Leukopenia In Negro Workmen. Amer.J.med.Sci. 201, 407-412 (1941).

32. GLASER, F. und P. BUSCHMANN : Die vagotonische Leukopenie bei funktionellen Neurosen. Dtsch.med.Wschr. 8, 243-245 (1923).

33. GOLDSCHEIDER, A. und P. JAKOB : Über die Variationen der Leukocytose. Z.klin.Med. 25, 373-448 (1894).

34. GRABNER, G. : Regulationsmechanismen der Neutrophilen-Zahl; in Physiologie und Physiopathologie der weißen Blutzellen. Herausgegeben von H. Braunsteiner Georg Thieme Verlag Stuttgart 1959.

35. GRÄFF, S. : Leukocytenverschiebungen im Blute. Freiburg, Medizinische Gesellschaft, 14.12.1920. Dtsch.med.Wschr. 47, 204 (1921).

36. GRÄFF, S. : Die Abhängigkeit der Leukocytenbewegung von der H-Ionenkonzentration. Münchener Medizinische Wochenschrift 69, 1727-172 (1922).

37. GRAHAM, H.T., F. WHEELWRIGHT, M.A. LENZ and H.H. PARISH: Distribution Of Histamine Among Leukocytes and Platelets. Blood, 10, 467 (1955).

38. HAHN, H. : Zur Frage des Leukocytensturzes nach intrakutaner Injektion. Dtsch.med.Wschr. 1143-1145 (1924).

39. HAUS, E. : Endokrines System und Blut. im Handbuch der gesamten Haematologie. Herausgegeben von L.Heilmeyer und A. Hittmair. Verlag Urban und Schwarzenberg Berlin 1959.

40. HEINRICHS, L., E. SCHULZ und W. SCHWERD : "Morphologischer Nachweis akuter Lipoidmobilisation in der Nebennierenrinde bei sehr kurzen posttraumatischen Überlebenszeiten". Archiv für Kriminologie 143, 199-203(1969

41. HERBICH, J., K. LOHWAG und R. ROTTER : Tödliche Vergiftung mit dem grünblättrigen Schwefelkopf. Archiv für Toxikologie 21, 310-320 (1967)

42. HERTZOG, H.J. : The Phagocytic Activity of Human Leucocytes With Special Reference To Their Type And Maturity. Amer.J.Path. 14, 595 (1938).

43. HESS, O. : Vergleichende Untersuchungen am arteriellen, kapillaren und venösem Blut des Menschen.
Dtsch.Arch.klin.Med. 137, 200-224 (1921).

44. HOFF, F. : Klinische Probleme der vegetativen Regulation und der Neuralpathologie.
Dtsch.med.Wschr. 77, 112-115 (1952).

45. HOFF, F. : "Die gesetzmäßige Reaktionsfolge der Leukocyten und die leukocytäre Abwehr." Aus F.Hoff: Klinische Physiologie und Pathologie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1962, S. 300

46. HOFF, F. : Die gesetzmäßige Reaktionsfolge der Leukocyten und die leukocytäre Abwehr. In Klinische Physiologie und Pathologie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 195o, S. 307.

47. HOFF, F. und W.WALLER : Untersuchungen über das weiße Blutbild bei Intrakutaninjektionen und bei der Hämo
Münch.med.Wschr. 22, 698-701 (1923).

48. HOLZER, F.J. : Tödliche Vergiftungen durch konzentrierte Ameisensäure (Amosil).
Archiv für Toxikologie, 14, 17-24 (1952/54).

49. HOMMA, E. : Pathologische und biologische Untersuchungen über die Eosinophilzellen und die Eosinophilie.
Virchows Arch.path.Anat. 233, 11-51, (1927).

50. HUMES, A.G. und R.P. AKERS : Vaskular changes in the cheek pouch Of The Golden Hamster During Infection With Trichinella Spiralis Larvae.
Anat.Rec., 114, 103-111 (1952).

51. HURLEY, J.V. : Substances promoting leukocyte emigration.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 116, 918-935 (1964).

52. ILLICHMANN-CHRIST,A.: Zur Pathologie der akuten Kampfer-(Cardiazol)-Vergiftung im Kleinkindesalter.
Archiv für Toxikologie 14, 196-228 (1952/54).

53. ILLICHMANN-CHRIST, A. und O. PRIBILLA : Zur Problematik der Antabus-Alkoholreaktion unter besonderer Berücksichtigung der tödlichen Zwischenfälle.
Archiv für Toxikologie 14, 406-435 (1952/54).

54. ILLIG, L. : Die terminale Strombahn.
Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961, S. 129.

55. JOHN, T.J. : Leukocytosis During Steroid Therapy.
Amer.J.Dis.Child. 111, 68-7o (1966).

56. KAPPIS, M. und F. GERLACH : Untersuchungen zu einigen neueren Leukocytenfragen.
Med.Klin. 30, 1031-1034 (1924).

57. KATO, K. : Effect Of Tuberculin Test On Monocyte-Lymphocyte Ratio In Children.
J.Pediat. 7, 239-244 (1935).

58. KENNON, B.R., M.E. SHIPP and P.C. HETHERINGTON: A Study Of The White Blood Cell Picture In Six Young Man.
Amer.J.Physiol. 118, 690 (1939).

59. KOMYIA, E. : Neurohumerale Regulation des Blutes.
5.Kongreß der Europäischen Gesellschaft für Haematologie (1956).

60. LAMBIN, P. : Leukocytenwerte und ihre Schwankungsbreite.
Im Handbuch der gesamten Haematologie, Bd. 2, S.3.
Herausgegeben von L.Heilmeyer, und A. Hittmair.
Verlag Urban und Schwarzenberg, Berlin (1959).

61. LINHARD, J. : Quelquez Normes Hematologiques Chez Des Africain De La Region De Dakar.
Le Sang, 27, 142-160 (1956).

62. MARTIN, H. und L. ROKA : Zur Frage des Heparingehaltes der Blutmastzellen des Menschen.
Äcta haemat., Bd. 10, 26 (1953) Basel.

63. MENKIN, V. : The cytological Picture of an inflammatory exudate in relation to its hydrogen ion concentration.
Amer.J.Path. 10, 193-210 (1934).

64. MENKIN, V. : Factors concerned in the mobilization of leukocytes in inflammation.
Ann.N.Y.Acad.Sci., 59, 956 (1955).

65. MÜLLER, E.F. : "Leukocytose und Leukopenie".
Im Handbuch der allgemeinen Haematologie, Bd. 1, S. 735-868. Herausgegeben von H.Hirschfeld und A. Hittmair.
Verlag Urban und Schwarzenberg Berlin 1932.

66. MÜLLER, E.F. : "Der periphere Leukocytensturz - die Folge einer Leukocytenanreicherung in der Leber".
Münch.med.Wschr. 71, 672-674 (1924).

67. NINNI, N. und F. BELLONI : "Sulla Trasformazione Della Leucemia Mieloide cronica in Leucemia Basofila subacuta".
Haematoligica, 37, 1455 (1953).

68. OPITZ, H. und H. WEICHER : "Das Blut".
In Biologische Daten für den Kinderarzt. Bd.1 S. 13o-160. Herausgegeben von H. Brock.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954.

69. OSGOOD, E.E., R.L. BAKER, J.E. BROWNLEE, M.W. OSGOOD, D.M. ELLIS and W. COHEN : Total, differential And Absolute Leukocyte Counts And Sedimentation Rates of Healthy Children Four to seven Years of Age.
Amer.J.Dis.Child., 58, 282 (1939).

70. PETRI, E. : "Pathologische Anatomie und Histologie der Vergiftungen".
aus Henke- Lubarsch: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Bd. X, S.302.

71. POPPER, H. und F. SCHAFFNER : "Die Leber".
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1961; S. 557.

72. PRIBILLA, O. : "Mord durch Warfarin".
Archiv für Toxikologie, 21, 235-249 (1966).

73. RAEKALLIO, J. : "Die Altersbestimmung mechanisch bedingter Hautwunden mit enzym- histochemischen Methoden."
Arbeitsmethoden der medizinischen und naturwissenschaftlichen Kriminalistik.
Verlag M.Schmidt-Römhild,Lübeck 1965.

74. RAEKALLIO, J. : "Vitale Reaktionen".
Im Lehrbuch der gerichtlichen Medizin; Herausgegeben von A. Ponsold.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1967; S. 295-300.

75. RAISKY, D. : "Untersuchungen über die Abhängigkeit der Leukocytenzahl des Blutes von der Verdauung und der Muskelarbeit."
Klin.Wschr., 11, 1225-1227 (1932).

76. REINHARD, W.D. and J.M. JOFFEY : "Thoracic Duct Lymph and Lymphocytes in the Guinea Pig. Effects of Hypoxia, Fasting, Evisceration and Treatment with Adrenaline".
Amer.J.Physiol. 187, 493 (1956).

77. REMMELE, W. : "Zur pathologischen Anatomie des Kreislaufschocks beim Menschen; III. Ansammlungen von Blut- und Knochenmarkszellen in den Markgefäßen der Niere".
Klin.Wschr. 15, 803-808 (1968).

78. ROHDE, C.P. und K. WACHOLDER : "Weißes Blutbild und Muskelarbeit".
Arbeitsphysiologie 15, 165-174 (1953).

79. ROSEMANN, H.U. : "Blut".
aus Landois- Rosemann: Physiolgie des Menschen.
Verlag Urban und Schwarzenberg, München-Berling 195o.

80. RUEF, H. : "Über die Frage der Verschiebung des weißen Blutbildes im Organismus."
Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie. 34, 601-611 (1921/22).

81. SABIN, F.R., A. CUNNINGHAM, R. DOAN and G. KINDERWALL : "The Normal Rhythm of the White Blood Cells".
Bull.Johns Hopk.Hosp. 37, 14-67 (1925).

82. SANDRITTER, W. : "Pathologische Anatomie des Schocks".
Dtsch.med.Wschr., 18, 408-411 (1967)

83. SELYE, H. : "Das allgemeine Adaptationssyndrom und die Adaptationskrankheiten; Teil 3."
Med.Welt, 2o.Jg., Nr.3, 81-84 (1951).

84. SPANN, W. : "Über die toxische Wirkung von Zephirol auf den menschlichen Organismus."
Archiv für Toxikologie, 15, 196-201 (1954/55).

85. SYLVEN, B. : "Ester sulphuric Acids of High Molekular Weight and Mast Cells in Mesenchymal Tumors."
Acta radiol. (Stockh.) 59, 95 (1945).

86. SZIMARI, E. und E. BAJUZ : "Dinitrobenzolvergiftung".
Archiv für Toxikologie, 16, 23-27 (1956/57).

87. SCHILLING, V. : "Verschiebungsleukocytose", besser "Verteilungsleukocytose".
Berliner Klin.Wschr., 58, 181 (1921).

88. SCHRÖDER, W. : Die Bedeutung haemodynamischer Faktoren für den Stoffaustausch durch die Kapillarwand."
Aus "Kapillaren und Interstitium": Hamburger Symposium vom 29.-31.1o.1954. Herausgegeben von H.Bartelheimer und H.Küchenmeister.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1955.

89. SCHUBIGER, V. : "Veronalvergiftung mit tödlichem Ausgang".
Korresb.-Bl.schweiz.Ärz. S.1741 (1916).

90. SCHULZ, E. : "Gefäßleukocytose bei gewaltsamen Tod".
Blut, 17, 336-339 (1968).

91. SCHULZ, G. : Experimentelle Untersuchungen über das Vorkommen und die diagnostische Bedeutung der Leukocytose.
Dtsch.Arch.klin.Med. 51, S.234-281 (1893).

92. STAMMERS, A.D. : "The Polymorphnuclear-Lymphocyte Ratio At An Altitude Of 575o feet."
J.Physiol.(Lond.) 78, 335 (1933).

93. STRAUSZ, I., E. KEKES and A. SZEBENI : "Mechanism of Prednisolon- Induced Leukocytosis in Man."
Acta haemat. (Basel) 33, 4o-48 (1965).

94. TANNENBERG, J. : "Experimentelle Untersuchungen über lokale Kreislaufstörungen. IV. Teil: Leukocytenauswanderung und die Diapedese der roten Blutkörperchen."
Frankfurt.Z.Path., 31, 351 (1925).

95. TAYLOR, H.D. : "Effect Of Exposure To The Sun On The Circulating Lymphocytes In Man."
J.exp.Med. 29, 41 (1919).

96. VALASTRO, S. : "Gli elementi morfologici del sangue e l'emoglobina nella donna dai 2o agli 8o anni al periodo climaterico". Haematologica, 23, 633-665 (1941).

97. VALASTRO, S. : "Gli elementi morfologici del sangue e l'emoglobina nell uomo sano dai 2o agli 8o anni". Haematologica, 25, 579 (1943).

98. VALENTINE, Wn.N., J.S. LAWRENCE, M.L. PEARCE and W.S. BECK : "The Relationship Of The Basophil To Blood Histamine in Man." Blood, 1o, 154 (1955).

99. VAN OYE, E.L. : "Sur les fluctuations du nombre des leukocytes dans le sang peripherique". Schweiz.med.Wschr. 76, 682 (1946).

100. WACHOLDER, K. : "Das weiße Blutbild gesunder Erwachsener im Lichte eines neuen statistischen Darstellungsverfahrens." Folia-haemat. 71, 179 (1951).

101. WACHOLDER, K. und A. BECKMANN : "Weißes Blutbild und vegetatives Nervensystem". Klin.Wschr. 3o, 1o3o-1o34 (1952).

102. WALCHER, K. : "Über vitale Reaktionen". Dtsch.Z.ges.gerichtl.Med., 15, 16-57 (1930).

103. WALCHER, K. : "Die vitale Reaktion bei der Beurteilung des gewaltsamen Todes". Dtsch.Z.ges.gerichtl.Med., 26, 193-211, (1936).

104. WESTPHAL, U. : "Eine Nachprüfung des Cohnheimschen Entzündungsversuches". Frankfurt.Z.Path. 3o, 1 (1924).

105. WILDFÜHR, G. : "Über die Beeinflußung der absoluten Leukocytenzahl bei Erkältungsdisponierten durch Kälteeinwirkung. Z.ges.Hyg., 131, 6o5 (195o).

LEBENSLAUF.

Am 24. Juni 1942 wurde ich als Tochter des Arztes Dr.med.Peter Mutschler und seiner Ehefrau Helmtraut, geb. Gutscher, geboren.

Ich besuchte die Volksschule in Offenau am Neckar, danach das Progymnasium in Bad Wimpfen und anschließend das Albert-Schweitzer-Gymnasium in Neckarsulm, wo ich am 2.März 1962 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1962 begann ich das Medizinstudium an der Universität Würzburg. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich am 3o.Oktober 1964.
Während der klinischen Semester studierte ich an den Universitäten Wien, Würzburg und Kiel. Im Februar 1968 beendete ich das Medizinische Staatsexamen in Kiel.
Als Medizinalassistentin war ich am Institut für Rechtsmedizin der Universität Würzburg, am Kreiskrankenhaus in Helmstedt, am Städtischen Krankenhaus in Fulda und an der Privatfrauenklinik Dr. Weysser in Heilbronn tätig.

Am 1.Januar 197o erhielt ich die Approbation. Anschließend arbeitete ich fünf Monate als Assistentin in der Praxis meines Vaters. Danach war ich als Vertreterin mehrerer praktischer Ärzte tätig.

Seit August 197o bin ich mit Herrn Dr.med.Carl Mietens verheiratet.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Gudrun Mietens.